

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1941-1942 - N° 96

VITAMINE K

ET MALADIE HÉMORRAGIQUE

chez le nouveau-né

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Marie-Marguerite **BOURBON**

née le 13 Octobre 1915, à Caluire (Rhône)

LYON

Imp. COHENDET Frères

39, Rue du Commandant-Fuzier

1942

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, CADE, THEVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	RHENTER.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND. 2
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	DUFOURT.
Chimie biologique et médicale	X.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	DECHAUME.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN J.-F.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAISE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL.
---------------------------------------	----------

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	LEVRAT	FROMENT (R.)
CHAMBON	CROIZAT	BANSSILLON	MARTIN (P.-E.)
REVOL	GELORE	MALLET-GUY	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	ROMAN	BROUSSY
SEDALLIAN	MORIN	PEYCELON	JOURDAN
CREYSSEL	BERTRAND	PIGEAUD	
DE ROUGEMONT	CLAVEL.	PIFFAULT	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. RHENTER, Président	
P. RAVAUULT	} Assesseurs
PIGEAUD	
BANSILLON	

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

VITAMINE K
ET MALADIE HÉMORRAGIQUE
chez le nouveau-né



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1941-1942 - N° 96

VITAMINE K

ET MALADIE HÉMORRAGIQUE

chez le nouveau-né

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Marie-Marguerite BOURBON

née le 13 Octobre 1915, à Caluire (Rhône)

LYON

Imp. COHENDET Frères

39. Rue du Commandant-Fuzier

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, CADE, THEVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	RHENTER.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND. 2
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	DUFOURT.
Chimie biologique et médicale	X.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	DECHAUME.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN J.-F.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAISE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL.
---------------------------------------	----------

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUT	LEVRAT	FROMENT (R.)
CHAMBON	CROIZAT	BANSILLON	MARTIN (P.-E.)
REVOL	DELORE	MALLET-GUY	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	ROMAN	BROUSSY
SEDALLIAN	MORIN	PEYCELON	JOURDAN
CREYSSEL	BERTRAND	PIGEAUD	
DE ROUGEMONT	CLAVEL.	PIFFAULT	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. RHENTER, Président	
P. RAVAUT	} Assesseurs
PIGEAUD	
BANSILLON	

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RHENTER

Professeur de Clinique Obstétricale

Qu'il veuille bien trouver ici nos remerciements et l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury de notre thèse.

A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
PAUPER-RAVAULT

... *Médecin des Hôpitaux* ..

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIGEAUD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BANSSILLON

Nous les remercions de l'honneur
qu'ils nous font en acceptant de faire
partie de notre jury de thèse et nous
les assurons de notre respectueux
dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'heureuse fortune de faire fonction d'externe dans le service qu'il assurait à l'hôpital Debrousse pendant la guerre.

Nous le remercions de l'affectueuse bienveillance qu'il nous a alors témoignée.

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous aider de ses conseils.

Nous le prions de croire à notre très respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu le bonheur d'être pendant quelques mois son externe.

Nous le remercions vivement pour tout ce que nous avons appris dans son service si sympathique et pour l'accueil aimable qu'il veut bien nous réserver chaque fois que nous retournons à Debrousse.

Nous le prions de croire à notre très respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POLLOSSON.

MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU.

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE.

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC.

VITAMINE K

ET MALADIE HÉMORRAGIQUE

chez le nouveau-né

INTRODUCTION

Depuis longtemps les hémorragies du nouveau-né ont attiré l'attention des auteurs. Elles ressortissent à des causes diverses ; mais, jusqu'à ces dernières années, certaines hémorragies paraissaient inexplicables. C'est de ces hémorragies, dont la cause était naguère encore obscure, ou ignorée, donc cryptogénétiques, qu'il s'agira dans ce travail.

L'étiologie de ces hémorragies a, en effet, singulièrement été éclairée par la récente découverte de la vitamine K. Nous exposerons brièvement les travaux relatifs à cette vitamine. Nous décrirons ensuite les localisations de la maladie hémorragique et, en analysant les différents cas, nous distinguerons le rôle joué par la vitamine K et par les autres facteurs des hémorragies. Nous montrerons enfin quelles applications pratiques peuvent découler de ces données nouvelles.

HISTORIQUE

DES HÉMORRAGIES DU NOUVEAU-NÉ

Nombreux furent les auteurs qui s'intéressèrent à la question des hémorragies du nouveau-né. Nous résumerons brièvement les principaux travaux.

La première observation date de 1682. Elle est due à Mauriceau ; il s'agit d'une hémorragie ombilicale, attribuée par l'auteur à un défaut de ligature du cordon.

Diverses explications du syndrome sont ensuite proposées par les auteurs suivant les théories médicales à l'ordre du jour.

Brébisius, en 1737, accuse la prolongation du travail d'amener des compressions et de causer ainsi des hémorragies par éclatement des vaisseaux.

En 1816, un médecin suisse, dont le nom n'a pas été conservé, pense que la pléthore généralisée est à l'origine de ces hémorragies et il voit dans la perte de sang un élément providentiel qui permet seul la survie du petit malade.

Vers 1825, Hesse décrit un cas de mélæna et pense qu'il s'agit soit d'une stase par oblitération des veines ombilicales, soit d'une congestion passive par oblitération des artères.

En 1825, dans un mémoire sur la muqueuse digestive à l'état sain et à l'état pathologique, Billard signale les ulcérations sans s'y arrêter. Il accuse soit la folliculite de créer secondairement des ulcérations par un processus inflammatoire, soit la congestion active ou passive d'aboutir à des transsudations sanguines à travers la muqueuse.

En 1838, Gendrin ouvre l'ère de l'étude anatomopathologique des hémorragies, préparant ainsi les idées des défenseurs de l'ulcération.

En 1842, Barrier fait un résumé de la question dans son « Traité des maladies des enfants » ; il s'inspire surtout des idées de Billard.

En 1874, les auteurs allemands avec Landau constatent, en faisant l'autopsie de certains nouveau-nés morts de mélæna, la présence d'ulcérations de la muqueuse de l'estomac ou de l'intestin.

Puis, viennent les découvertes de Pasteur et l'ère microbienne ; une autre théorie se fait alors jour, déjà entrevue par Dubois-Mousseau et Lorain ; elle est soutenue par Bonnaire et Durante, puis par Lequeux dans une thèse de 1906 ; c'est la théorie des hémorragies dues à l'infection, surtout streptococcique.

Dans ces vingt dernières années ce sont les hémorragies intra-craniennes qui ont été étudiées particulièrement par Voron et Pigeaud, ainsi que par Bansillon, Brochier, Lyonnet. Ces auteurs ont insisté sur l'étiologie syphilitique de beaucoup de ces hémorragies.

En 1928, dans le volume sur le nouveau-né normal et pathologique du traité sur « La Pratique de l'Art des Accouchements de A. Brindeau », Rhenter fait un résumé de la question de la maladie hémorragique jusqu'à cette date.

Jahier, dans un récent exposé (1939), attribue aussi un grand rôle à une tare syphilitique dans la genèse des hémorragies.

Mais, pour la première fois en 1912, Whipple émet l'hypothèse que cette maladie peut être la conséquence d'une perturbation physiologique de la coagulation sanguine due elle-même à une déficience en prothrombine.

En 1920, Rodda montre l'existence pratiquement constante d'un allongement du temps de coagulation pendant les premiers jours de la vie. Le temps de coagulation est maximum au cinquième jour et revient au taux de naissance le dixième jour.

La question connaît un regain d'actualité lorsque, en 1935, Quick et ses collaborateurs apportent une méthode pratique de dosage de la prothrombine sanguine, puis surtout lorsque Fiechter trouve une micro-méthode.

Dam, Tage-Hansen et Plum, Quick et Grossmann, Koller et Fiechter font alors de nombreuses mesures du temps de prothrombine et ils s'accordent pour affirmer une déficience physiologique en prothrombine chez le nouveau-né.

Or, en 1929, Dam constate que des poulets nourris avec des aliments épuisés à l'éther présentent des hémorragies qui ne sont guéries par aucune vitamine connue. Il attribue cet état à la privation d'une nouvelle vitamine qu'il dénomme vitamine K ou Koagulation-Vitamin et dont l'administration guérit les hémorragies.

Différents auteurs, en particulier Fanconi et Koller, en Suisse, Snelling, Bruchsaler aux Etats-Unis d'Amérique, recherchent alors si la déficience en prothrombine signalée chez les nouveau-nés n'est pas, elle aussi, justiciable d'un traitement par la vitamine K. Les expériences tentées se montrent concluantes.

LA VITAMINE K

HISTORIQUE.

La découverte de la vitamine K est due au physiologiste danois Dam, qui en 1929, au cours de recherches sur les échanges de cholestérine chez le poulet, a constaté que ces animaux soumis pendant deux ou trois semaines à un régime pauvre en graisses, présentent sur la peau, les muscles et les viscères (gésier en particulier) une tendance aux hémorragies favorisée par le moindre traumatisme et capable d'entraîner la mort.

Dam pensa qu'une substance essentielle, nécessaire à la coagulation du sang, manquait dans ces régimes privés de graisses. L'administration des vitamines connues jusqu'à ce jour n'empêchait pas les hémorragies de se produire.

Ultérieurement, Dam précisa que ces hémorragies peuvent être prévenues par l'administration d'une substance liposoluble qu'il appelle vitamine K. (Le mot danois qui signifie coagulation commence par la lettre K).

En même temps Horvath, en Amérique, observa qu'un régime à base de haricots soya germés accélérerait le temps de coagulation du sang chez le poulet.

Roderick fut envoyé par le gouvernement des Etats-Unis en 1929 pour rechercher la cause de la maladie du trèfle doux dans le bétail. Il constata que les animaux nourris exclusivement avec du foin de trèfle étaient enclins à présenter des hémorragies mortelles au moment où leurs cornes poussaient. L'autopsie montrait alors une nécrose centrale du foie. Il observa ensuite que les animaux qui recevaient de la luzerne ne présentaient pas d'hémorragies. D'autre part chez tous les animaux qui périrent le taux de la prothrombine du plasma était abaissé.

Enfin des recherches poursuivies entre 1935 et 1939 par Dam et Glavind, au Danemark, par Almquist et ses élèves aux Etats-Unis, ont mis en lumière les caractères de l'avitaminose K et aussi l'action thérapeutique de la nouvelle vitamine.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE.

L'étude physiologique de cette dernière vitamine est dominée par celle de la maladie expérimentale du poulet.

Les animaux sont soumis à un régime comprenant :

Extrait éthéré de poissons : 17,5 ;

Extrait éthéré de levure de bière : 7,7 ;

Poudre de riz poli : 73 ;

Un peu de chlorure de sodium ;

Un quantité minime de sulfate de cuivre : 1 ;

Un peu d'huile de foie de morue : 1.

Ainsi nourris les animaux présentent au bout de quelques semaines des hémorragies et meurent rapidement même si on leur administre du jus de citron.

Ils sont au contraire guéris par l'ingestion d'aliments riches en vitamine K.

La vitamine K existe dans les légumes verts ; on la trouve en assez grande quantité dans l'épinard et le chou ; mais surtout dans la luzerne (en anglais et en allemand alfalfa) ; c'est d'ailleurs cette plante fourragère qui sert à la préparation de la vitamine.

Cette dernière, extraite de la luzerne, est une huile jaune clair, très active. Elle fut isolée pour la première fois par Karrer (de Zurich).

Un autre principe très analogue fut découvert par Mac Corquodale, Binkley, Mac Kee, Trayer et Doisy, dans la farine de poissons putréfiés. Il s'agit d'une substance cristalline, jaunâtre, dont le spectre correspond presque à celui de la vitamine liposoluble et qui est désignée, actuellement, sous le nom de vitamine K², le nom de vitamine K¹ étant réservé à la première.

Les différentes substances contenant de la vitamine K sont, dans l'ordre de leur richesse en vitamine :

La farine de poissons putréfiés ;

La luzerne ;

La graisse de foie de porc ;

Le chou frisé ;

L'épinard ;

Les feuilles sèches de carottes ;

Les feuilles de châtaignier ;

La tomate ;

L'avoine germée ;

L'huile de haricots soya ;

Les naphtoquinones.

La richesse en vitamine K de ces substances peut être augmentée par la putréfaction. En effet beaucoup de micro-organismes contiennent de la vitamine K et elle est produite assez abondamment par les processus bactériens du colon chez les mammifères.

L'absorption de la vitamine K semble se faire par la partie terminale de l'intestin. Cette absorption est minime chez le poulet qui est, de ce fait, un animal de choix pour l'expérimentation. Elle est beaucoup plus importante chez les mammifères chez qui une avitaminose K d'origine purement alimentaire, comparable à celle observée chez le poulet, est absolument exceptionnelle.

D'autre part, un facteur essentiel de l'absorption de la vitamine est la présence de bile. D'où nécessité au point de vue thérapeutique d'administrer à la fois la vitamine K et des sels biliaires.

C'est en étudiant de près les troubles de la coagulation survenant chez les animaux carencés en vitamine K, que l'on a pu mettre en évidence des états analogues chez l'être humain.

Dans l'été 1935 Almquist et Stokstadt confirmèrent les travaux précédents de Dam et montrèrent que la déficience en vitamine K coexiste avec un taux bas de la prothrombine du sang du poulet. En octobre 1935, Quick, Stanley Brown et Bancroft montrèrent que la prothrombine du plasma est nettement diminuée chez les individus atteints d'ictère par occlusion.

Hawkins et Brinkhous recherchèrent la concentration en prothrombine chez des chiens porteurs de fistules biliaires. Ils trouvèrent que la tendance aux hémorragies est directement proportionnelle à la chute de la prothrombine et est corrigée, jusqu'à un certain degré, par l'addition de sels biliaires à l'alimentation. Greaves et Schmidt ont également montré que des rats porteurs de fistules biliaires présentent une déficience en prothrombine et que cette déficience peut être combattue par l'administration de vitamine K et de sels biliaires.

Cette vitamine a donc pour caractéristique la propriété d'agir sur la tendance aux hémorragies causées par hypoprothrombinémie.

On ignore d'ailleurs par quel mécanisme elle aide à la production de la prothrombine. On sait seulement qu'elle reste sans effet lorsque le fonctionnement du foie est défectueux. Cet organe est donc chargé de la synthèse de la prothrombine, synthèse qu'il ne peut réaliser qu'en présence de vitamine K.

Il est, de plus, très probable que cette dernière agit également sur la résistance des capillaires. H. Franke a montré que, sous son influence, le signe du lacet ou les signes analogues observés dans l'ictère s'atténuent nettement.

Dressler a observé que son action influence aussi le temps de saignement. Même dans les carences très prononcées en plaquettes, l'administration de doses massives de vitamine K normalise le temps de saignement.

Les deux observations publiées par Dressler concernent des malades qui ont un temps de saignement de plus d'une heure avec un temps de coagulation et de prothrombine entièrement normal. Après trois jours de traitement, le temps de saignement passe à 17 minutes.

Depuis ces dernières années, en pathologie humaine nous connaissons des diathèses hémorragiques avec hypoprothrombinémie. Il en est ainsi dans la diathèse hémorragique observée lors d'ictère par occlusion, dans la sprue, la maladie cœliaque, ainsi que dans les altérations du parenchyme hépatique et surtout dans la maladie hémorragique du nouveau-né.

Or, dans ces différentes affections, les hémorragies sont favorablement influencées par l'administration de la vitamine.

CAUSES DE L'AVITAMINOSE K.

En clinique on peut observer une avitaminose K chez le nouveau-né à contenu intestinal encore stérile et à alimentation encore très réduite. Ensuite lorsque l'intestion contient bien la vitamine K, mais qu'il ne peut pas la résorber par défaut d'absorption des graisses. (La vitamine liposoluble passe à travers l'intestin en même temps que les graisses). Tel doit être le cas de la sprue et de la maladie cœliaque. Schüpbach cite un cas de sprue nostras où des hémorragies profuses furent jugulées par l'administration de vitamine K.

Il en est de même lorsque le foie est lésé dans les cirrhoses, les hépatites ou, lorsqu'au moment du passage à la vie extra-utérine le fonctionnement du foie est incomplet par manque d'adaptation à des conditions de vie totalement modifiées.

UNITÉS DE VITAMINE K.

Au point de vue chimique il semble aujourd'hui que la structure de la vitamine K a été définitivement fixée par Binkley, Mac Corquodale, Thayer et Allen Doisy, il s'agit du 2 méthyl-3 phytyl-1,4 naphtoquinone.

Deux unités principales sont utilisées : l'une est une unité chimique, elle fut proposée par Allen Doisy, c'est l'activité de un microgramme de la 2 méthyl-3 phytyl-1,4 naphtoquinone, l'autre est une unité curative, elle est due à Dam, c'est la quantité de vitamine K par gramme de poids qui, administrée pendant trois jours consécutifs, suffit exactement à assurer une coagulation normale de sang chez des poulets soumis à un régime carencé en vitamine K.

Teneur en vitamine de différentes substances :

100 gr. de feuilles de marronnier	
contiennent	80.000 unités Dam
100 gr. d'épinards contiennent .	50.000 unités Dam
100 gr. de feuilles de chou con-	
tiennent	40.000 unités Dam
100 gr. de graisse de foie contien-	
nent	5.000 unités Dam

La préparation de vitamine K la plus pure correspond à environ 20 millions d'unités Dam par gramme.

FORMES MÉDICAMENTEUSES DU PRODUIT.

La vitamine K employée en thérapeutique est, soit une préparation d'extrait concentré de feuilles de luzerne, soit, et c'est à eux que l'on s'adresse le plus souvent, un des dérivés synthétiques du naphthoquinone.

L'extrait concentré de feuilles de luzerne est habituellement administré par voie buccale à des doses qui, pour Butt et Snell, varient de 200 milligrammes à 8 grammes. Ces auteurs ont donné jusqu'à 20 grammes en 8 jours sans observer aucun symptôme d'intolérance.

La voie d'introduction intra-musculaire sous forme de solution huileuse n'a pas donné à Dam et Glavind des résultats nets ou rapides.

La voie intra-veineuse expérimentée par Almquist et Klose ne semble pas être plus efficace que l'ingestion *per os*.

Les produits synthétiques, eux, ont l'avantage d'être solubles dans l'eau et d'être insensibles à l'action de la lumière. Ils sont administrés par voie buccale ou en injections intra-musculaires, sous-cutanées ou encore intra-veineuses. L'effet s'obtient aussi vite quelle que soit la voie employée. Rapidement le taux de prothrombine augmente et atteint la normale en 10 à

12 heures. Le résultat se maintient pendant plusieurs jours. Une nouvelle administration de vitamine n'est donc indiquée qu'au bout de 5 à 8 jours.

Il existe plusieurs préparations synthétiques de vitamine K que l'on donne chez le nouveau-né à la dose de 10 à 20 mgr. par jour.

VITAMINE K

et Hémorragies du Nouveau-Né

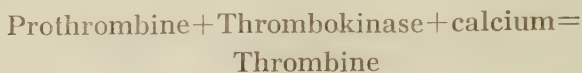
La récente découverte de la Vitamine K a permis de déceler la cause de certaines hémorragies du nouveau-né.

On a tout d'abord constaté que ces hémorragies relevaient d'une cause sanguine, d'un trouble de la coagulation.

Déjà en 1910, Schwarz et Ottenberg constatent chez deux nourrissons atteints de diathèse hémorragique, une augmentation nette du temps de coagulation du sang. Whipple en 1912 retrouve le même fait. En 1920, Rodda montre qu'il existe une prolongation du temps de coagulation déterminé par les méthodes usuelles non seulement dans les cas manifestes de diathèse, mais que, même chez le nouveau-né normal, le temps de coagulation augmente après la naissance, atteint un maximum au cinquième jour et revient au taux de naissance le dixième jour. Le temps de coagulation du nouveau-né normal est de 7 minutes (4 minutes $1/2$ chez l'adulte).

On s'est alors demandé d'où venait ce trouble de la coagulation. Cette dernière, d'après la théorie actuellement admise, dépend en effet de plusieurs facteurs.

Elle se ferait d'après le schéma suivant :



La prothrombine, substance inconnue à l'état isolé, paraît être de nature protidique et se trouve étroitement unie à la globuline. Présente dans le plasma sous une forme inactive, à la façon d'une proenzyme, elle est activée par le thrombokinas et le calcium qui la convertissent en thrombine, véritable agent actif de la formation du caillot.

Moravitz et Bierich signalent dès 1906 que la prolongation du temps de coagulation dans certaines diathèses hémorragiques n'est pas due à un manque de fibrinogène, mais à la production ralentie de la thrombine.

Whipple en 1912 émet l'hypothèse que le trouble de coagulation qu'il constate chez les nouveau-nés atteints d'hémorragies est dû à une déficience en prothrombine. Mais c'est seulement plus tard après que Quick eut, en 1935, inventé une méthode pratique de dosage de la prothrombine du sang et surtout après la découverte de microméthodes par Fiechter et concurremment par plusieurs auteurs américains, que des séries de mesures purent être faites.

Par ces méthodes de dosage on exclut les facteurs calcium et thrombokinas en déterminant le temps de coagulation par rapport au sang ou au plasma recalcifié après addition d'un surplus de thrombokinas.

Nous décrivons la microméthode de Fiechter : pour rechercher la prothrombine d'après cette méthode, il suffit de 0 cc. 15 de sang. On aspire dans une pipette jaugée à 0 cc. 15 une partie de solution d'oxalate de soude décinormale stérile et 9 parties de sang. Le sang ainsi oxalaté est projeté sur un verre de montre d'environ 15 mm. de diamètre et placé sur un bain-marie à 38 degrés. On ajoute alors 0 cc. 15 de solution de thrombokinasé puis 0 cc. 15 de solution de chlorure de calcium N/40. On évalue alors, montre en main, le temps qui s'écoule depuis le moment où le sang arrive en contact avec le chlorure de calcium jusqu'à la formation d'un petit caillot. Le mélange est agité continuellement avec un fil de platine. Il importe qu'en prélevant le sang l'aspiration ait lieu rapidement pour éviter tout début de coagulation. En outre il faut chauffer au préalable le thrombokinasé et le chlorure de calcium à 38 degrés. C'est à cette température que le thrombokinasé est le plus actif.

Avec cette méthode, le temps normal de la prothrombine varie chez l'adulte, entre 14 et 16 secondes (chiffres extrêmes entre 10 et 20 secondes), chez le nourrisson 25 secondes peuvent encore être considérées comme un temps normal.

Quick admet qu'il y a 100 pour 100 de prothrombine lorsque le temps est de 11 ou 12 secondes ; lorsque ce temps atteint 25 secondes il y aurait 20 % de prothrombine et 5 % lorsque le temps est de 55 à 65 secondes.

Fanconi, le premier, dans ses travaux sur la mala-

die cœliaque constatant des hémorragies dues à un manque de prothrombine, prononce le terme d'hypoprothrombinémie.

Brinkhous, Smith et Warner font une analyse du trouble de la coagulation, ils en étudient les différents facteurs et constatent que, chez le nouveau-né, les taux du calcium et du fibrinogène d'une part, le nombre des plaquettes (en rapport avec la formation du thrombokinasé) d'autre part, sont normaux. Seule la quantité de prothrombine est bien inférieure à celle de l'adulte.

Fanconi lui aussi, note que le manque de calcium ne joue pour ainsi dire pas de rôle *in vivo* dans les troubles de la coagulation. Il cite Wangenstein qui n'a jamais trouvé de coagulation retardée due à un manque de calcium, Opitz d'après lequel une seule fois un manque de calcium a été à l'origine d'une coagulation anormale. Fanconi lui-même, parmi tous ses malades, n'a noté qu'une seule fois l'association d'une hypocalcémie à un trouble de la coagulation, et encore s'agissait-il d'un cas de maladie cœliaque où il y avait aussi hypoprothrombinémie.

En 1937, Brinkhous, Smith et Warner en se servant de leur méthode de filtration en deux temps, trouvent que le taux de prothrombine du sang pris dans les veines ombilicales de huit nouveau-nés variait entre 14 et 39 % de celui de l'adulte normal. Ils suggèrent l'existence d'un rapport entre la déficience en prothrombine et la maladie hémorragique du nouveau-né et citent un cas dans lequel la prothrom-

bine était presque complètement absente. Dans un article ultérieur, Smith et ses collaborateurs rapportèrent que les déterminations qu'ils avaient faites sur 38 enfants de la naissance à l'âge de 10 jours, avaient montré : des taux de prothrombine normaux le premier jour de la vie, une chute entre le deuxième et le sixième jour et ensuite une élévation jusqu'au taux normal.

Waddel et Guerry, expérimentant sur 10 nouveau-nés normaux, trouvèrent qu'ils avaient tous des temps de coagulation élevés et que les valeurs variaient d'un jour à l'autre. Ils s'aperçurent que la période de la plus grande élévation était entre la quarante-huitième et la soixante-douzième heure de la vie. Ensuite le taux tend à retomber au niveau commun. Dans une autre série de 14 cas, travaillant en avril, mai et juin (leurs recherches précédentes avaient été faites en février et mars), ils notèrent que la déficience en prothrombine était moins constamment rencontrée que dans la série précédente. Ils émirent l'hypothèse qu'une variation saisonnière dans le taux de la prothrombine pouvait expliquer les différences rencontrées. Ils constatent que le moment où le taux de prothrombine est minimum coïncide avec le moment où se produisent les hémorragies.

Quick et Grossman firent des déterminations de prothrombine sur 31 nouveau-nés entre un et sept jours. Ils trouvèrent que le sang du cordon contient une concentration en prothrombine variant entre 60 et 70 % de la valeur normale de l'adulte. Après la naissance, la concentration de prothrombine diminue

et peut atteindre des taux excessivement bas, mais elle s'élève graduellement de nouveau, devenant normale après le quatrième jour.

Nygaard, sur une série de 31 nouveau-nés normaux, conclut que le temps de prothrombine est normal pendant les premières dix heures après la naissance et s'élève alors pour revenir à la normale après le sixième jour. Hellman et Shettles, en se servant de sang des veines ombilicales de 18 enfants prématurés, conclurent que les taux de prothrombine des prématurés sont extrêmement bas en comparaison de ceux des enfants à terme.

Kato et Poncher, eux, expérimentant sur 100 nouveau-nés, trouvent les valeurs du temps de prothrombine les plus élevées au premier jour (43 sec. 2 chez des enfants nés à terme et 46 sec. 5 chez des prématurés) et une diminution progressive jusqu'à 25 secondes au huitième jour (dixième jour chez les prématurés). Ce n'est qu'après le premier âge que le temps de prothrombine atteint la normale constatée chez l'adulte, c'est-à-dire 13 à 20 secondes.

Ces différences entre les résultats des auteurs concernant la date du maximum d'hypoprothrombinémie, semblent être dues à des différences dans les méthodes de recherches. Une modification des tests de prothrombine a mis d'accord les auteurs et maintenant on admet que la phase d'hypoprothrombinémie dure du deuxième au cinquième jour.

On peut distinguer une hypoprothrombinémie physiologique passagère et une hypoprothrombinémie

grave qui commence lorsque le taux est tombé au-dessous de 20 %. Le taux critique auquel l'hémorragie apparaît est de 10 % de la concentration normale en prothrombine. A 20 % le moindre traumatisme amène une hémorragie. De 20 à 50 % l'abaissement peut se faire rapidement et c'est encore la zone dangereuse.

Tous les auteurs admettent que les prématurés ont des temps de prothrombine plus élevés que les enfants nés à terme. Ainsi, à la clinique de Mac Kee, 4,5 % des prématurés et 0,77 % des nouveau-nés en général, présentaient un syndrome hémorragique. Ceci s'explique par le moindre développement des fonctions hépatiques et par la moins grande aptitude à s'alimenter constatée chez les prématurés.

En effet les facteurs qui influent sur le taux de la prothrombine sont multiples :

D'après Snell et Butt la conservation d'un taux normal de prothrombine nécessite, tout au moins chez l'homme, quatre facteurs essentiels :

- La présence dans l'intestin d'une bile normale.
- Un régime alimentaire contenant de la vitamine K ou des substances à partir desquelles l'organisme puisse en fournir.
- La présence d'une surface normale d'absorption dans l'intestin grêle.
- Un foie capable de réaliser de façon satisfaisante la synthèse de la prothrombine (ceci a été démontré expérimentalement par Smith, Warner et Brinkhous

qui réalisèrent une nécrose du foie chez des chiens par le chloroforme. Ils produisirent ainsi chez ces animaux, une hypoprothrombinémie et des hémorragies.

On a alors recherché quel était celui ou quels étaient ceux de ces facteurs qui faisaient défaut chez le nouveau-né.

Déjà en 1938, dans une conférence qu'il faisait à la Société Allemande de Pédiatrie de Prague, Fanconi exprimait l'hypothèse que l'hypoprothrombinémie qu'il avait décrite précédemment dans la maladie cœliaque était due à une avitaminose K. Il s'appuyait en effet sur les arguments suivants :

— Syndrome clinique et anatomo-pathologique correspondants.

— Troubles de la coagulation existant malgré des taux normaux de fibrinogène et de calcium.

— La vitamine K est liposoluble et dans la maladie cœliaque la résorption des graisses est compromise.

Quant à la diathèse hémorragique du nouveau-né, En 1939, Waddel, Guerry, Bray et Kelly montrent que l'administration de vitamine K supprime rapidement le trouble de la coagulation. Indépendamment de ces auteurs, Dam, Tage-Hansen et Plum, Nygaard, Koller et Ficchter, Poncher et Kato confirment entièrement ces données. Plusieurs années auparavant, Fanconi avait déjà noté l'étrange ressemblance que présentent la diathèse hémorragique du nouveau-né et l'hy-

poprothrombinémie de la maladie cœliaque, et il obtient un excellent résultat. Il constate aussi que l'hypoprothrombinémie du nouveau-né réagit rapidement à la vitamine K. En général, 10 mgr. de vitamine K synthétique *per os* ou par voie intra-veineuse suffisent pour faire augmenter en quelques heures le taux de la prothrombine et le ramener en 24 heures à la valeur normale du nourrisson.

On a alors recherché quelles sont les causes de cette avitaminose K du nouveau-né. Elles peuvent être multiples.

On a invoqué une insuffisance de la mère due au régime ou à un facteur ambiant quelconque. Ceci expliquerait l'apparition saisonnière de la maladie qui se produit plus souvent en hiver, moment où le régime de la mère est carencé en légumes verts. Salomonsen a montré que, chez le nouveau-né normal, le temps de coagulation est, en moyenne, plus court de juin à novembre que de novembre à juin. Une étude récente due à Louis Portes et Jacques Varangot montre que la sous-alimentation actuelle détermine une hypoprothrombinémie maternelle due à un manque d'apport en vitamine K et que la carence fœtale suit une voie parallèle à la carence maternelle.

On doit cependant noter que des carences en prothrombine existent chez des nouveau-nés dont les mères, loin d'être carencées, ont, dans leur sang, une quantité élevée de prothrombine. Plum et Dam expliquent alors le déficit à la naissance chez l'enfant par la difficulté qu'éprouve la prothrombine à passer à travers le placenta.

D'autre part on a remarqué depuis longtemps que les hémorragies sont plus fréquentes chez les hébés nés en clinique que chez ceux nés à domicile. Ceci s'expliquerait par le fait que les premiers ne reçoivent rigoureusement aucune alimentation pendant les 24 premières heures ; ainsi les fermentations intestinales ne commencent-elles pas et il n'y a pas formation de vitamine K.

D'un autre côté le placenta semble peu perméable à la vitamine K naturelle alors qu'il laisse facilement passer les produits synthétiques hydrosolubles.

Les états morbides de la mère sont rendus responsables par beaucoup d'auteurs ; von Reuss signale la fréquence des mères éclamptiques. Peut-être, ces états morbides n'agissent-ils qu'indirectement en compromettant la perméabilité du placenta et en retardant la lactation ou en la rendant insuffisante. De plus, une narcose de la mère, dans les accouchements difficiles, rend aussi l'enfant plus paresseux à téter, le premier jour, et retarde ainsi l'éclosion de la flore intestinale.

Une cause certaine de l'avitaminose K du nouveau-né semble donc être le retard apporté dans l'enrichissement de l'intestin en bactéries susceptibles de libérer de la vitamnne K.

Salomonsen et Nygaard ont démontré que l'hypoprothrombinémie physiologique est d'autant plus marquée que le nouveau-né a pris plus tardivement de la nourriture. Ces chercheurs parvinrent, en donnant le premier jour six fois 10 cc. 5 de lait de vache,

la première dose étant administrée deux heures après la naissance, à empêcher l'hypoprothrombinémie. Ils augmentaient journellement la dose de 60 grammes et ne mettaient au sein que le quatrième jour. Cette alimentation artificielle précoce peuple l'intestin de bactéries et accélère de ce fait la production de vitamine K. Sans connaître ces résultats, Sanford, Morrisson et Wyat avaient observé, dès 1932, que le lait de vache coupé, donné quatre heures après la naissance, augmente la coagulabilité du sang et que, par contre, une alimentation exclusive en dextrose et solution de Ringer la diminue.

En résumé, il apparaît que l'enfant à la naissance n'apporte qu'une faible réserve de prothrombine qui est rapidement détruite et pas tout de suite remplacée, car il n'y a pas formation de vitamine K pendant les cinq ou six premiers jours de la vie. C'est ce qui produit l'hypoprothrombinémie physiologique des deuxième, troisième, quatrième et cinquième jours. La diathèse hémorragique serait une exagération de l'état physiologique.

La Maladie Hémorragique

en elle-même

La maladie hémorragique se présente sous deux formes : une forme évidente à hémorragies externes manifestes et une forme non apparente où l'hémorragie est interne, de telle sorte que le diagnostic ne peut être fait que sur d'autres symptômes.

Dans les formes manifestes on distingue :

Les hémorragies du tractus digestif se traduisant par du mélæna et des hématémèses ;

Les hémorragies ombilicales ;

Les hémorragies sous-périostées localisées à la paroi osseuse crânienne : ce sont les céphalématomes ;

Les hémorragies cutanées et sous-cutanées ;

Les hémorragies du tractus génito-urinaire ;

Les hémorragies rétiniennes¹¹.

La forme inapparente concerne les hémorragies cérébrales, méningées, hépatiques, surrénales.

Ces différentes hémorragies peuvent être associées chez le même sujet ou exister séparément,

Nous citerons d'après Jahier les statistiques donnant le pourcentage des différentes formes d'hémorragies d'après le nombre total de nouveau-nés. Il n'est tenu compte que des formes graves.

Les hémorragies intracrâniennes sont les plus fréquentes, on les retrouve chez 1 % des nouveau-nés. Viennent ensuite les hémorragies digestives : 1 pour 500 nouveau-nés. Enfin les hémorragies ombilicales : environ 1 pour 1.000 nouveau-nés.

Pour Capon, qui a fait une statistique concernant uniquement les hémorragies apparentes, les formes habituelles sont les suivantes classées par ordre de fréquence ;

- 1° Méléna ;
- 2° Méléna+hématémèse ;
- 3° Méléna, épistaxis et hémorragie palatine ;
- 4° Hémorragie ombilicale ;
- 5° Hémorragie ombilicale+hémorragie palatine ;
- 6° Hématurie, épistaxis et hémorragie ombilicale ;
- 7° Hémorragie ombilicale, vaginale, vulvaire et buccale.

Nous décrivons brièvement ces hémorragies en cherchant à mettre en relief celles dont l'origine paraissait obscure avant la découverte de la vitamine K.

Forme manifeste de la Maladie Hémorragique

LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES.

Les manifestations constatées sont l'hématémèse et le mélæna, selon que le sang est rejeté par vomissement ou par les selles.

L'hématémèse est constituée, soit par du sang rouge, soit par du sang altéré revêtant l'aspect marc de café.

Le mélæna est découvert au moment du change chez un nouveau-né de deux ou trois jours, jusque-là bien portant. La selle peut alors être franchement rouge ou brun violacé.

En même temps que l'on constate le rejet de sang, l'état général présente selon l'intensité de l'hémorragie des altérations progressives (pâleur, hypothermie, difficulté à prendre le sein, chute du poids) qui peuvent aboutir rapidement à la mort si le traitement n'intervient pas.

On peut observer soit le mélæna ou l'hématémèse seuls, soit la coexistence des deux. De l'ensemble des

statistiques de différents auteurs (Kling, Dusser, Lusseau, Triollet), on peut dégager les données numériques suivantes :

Hématémèse et mélæna ...	34 cas
Mélæna seul	45 cas
Hématémèse seule	12 cas

Les hémorragies digestives représentent souvent l'unique symptôme de la diathèse hémorragique.

Sur 177 cas de mélæna observés par Kepila et Leppo, 10 seulement présentèrent d'autres manifestations hémorragiques. Salomonsen ne nota une coexistence avec d'autres hémorragies que dans 2 sur ses 18 cas de mélæna. Dans les 50 cas observés par Grob le mélæna fut l'unique symptôme de la diathèse hémorragique.

Cette tendance à une localisation unique de l'hémorragie a naturellement fait rechercher sa cause dans une lésion locale. En effet, on a pu constater qu'un grand nombre de mélæna ont une origine pariétale. Il s'agit d'ulcères de l'estomac ou du duodénum.

Ces ulcères se présentent sous diverses formes : ou bien sur les tuniques de l'estomac et du duodénum on relève des érosions en coup d'ongles, superficielles, disposées à plat, cerclées d'une zone congestive hémorragique, ou bien la perte de substance est plus étendue ; ses dimensions sont celles d'une lentille ou même d'une pièce de 50 centimes. Ce sont des ulcérations ou des exulcérations, ou bien encore on est en

présence d'une troisième variété, d'ailleurs extrêmement rare chez le nouveau-né : c'est le véritable ulcère rond de Cruveilhier.

Cependant depuis longtemps déjà on avait remarqué que l'on ne trouvait pas des lésions du tube digestif chez tous les nouveau-nés morts à la suite de mélæna. Ce qui a conduit à attribuer à ces hémorragies une cause non plus locale, mais générale, sanguine.

Lövegren le premier attire l'attention sur le retard de la coagulation sanguine dans certains cas de mélæna. Ce retard recherché systématiquement par d'autres auteurs n'est pas retrouvé par tous. Mais depuis que l'on détermine le temps de prothrombine on s'est aperçu que même lorsque le temps de coagulation est normal, le temps de prothrombine est, lui, très retardé.

Willi, sur 5 cas de mélæna, trouve un temps de prothrombine variant de 30 à 210 secondes. Ses petits malades sont rapidement améliorés par l'administration de vitamine K.

Nous résumerons une des observations : il s'agit d'un nouveau-né de 2 jours qui présente des selles hémorragiques avec un temps de prothrombine de 83 secondes. On lui donne 10 mgr. de vitamine K *per os*. Au bout de 4 h. 1/2 le temps de prothrombine est descendu à 30 secondes. Une nouvelle dose de 10 mgr. de vitamine K est alors administrée. Le lendemain les selles ne contiennent plus que quelques traces de sang.

Dès le surlendemain il n'y a plus de sang et le temps de prothrombine est descendu à 16 secondes.

A partir de ce moment l'enfant va très bien.

Nous citerons aussi une observation due à Fanconi : c'est un cas de mélæna vrai hypoprothrombinémique mortel. Il s'agit d'un nouveau-né qui présente au deuxième jour une hémorragie intestinale avec un temps de coagulation de 21 minutes. Malgré des transfusions intra-musculaires, la mort se produit au quatrième jour. A l'autopsie on trouve de nombreuses hémorragies très fines de la muqueuse intestinale, sans ulcérations ; les muqueuses vésicale, pharyngienne, sous-pleurale et sous-endocardique présentent aussi de nombreuses hémorragies. Il s'était donc peu à peu installé une diathèse hémorragique.

Il semble donc bien qu'à côté du facteur anatomique responsable d'un certain nombre de mélæna on doive retenir comme cause des autres une avitaminose K. Cette cause est d'autant plus importante pour le praticien qu'elle comporte une sanction thérapeutique.

LES HÉMORRAGIES OMBILICALES.

C'est en général en déshabillant le nouveau-né que l'on s'aperçoit de la perte de sang au niveau de l'ombilic. L'hémorragie peut être d'importance variable allant du simple suintement à un gros écoulement de sang.

Nous éliminons d'emblée les hémorragies dues à une mauvaise ligature d'un cordon trop gras et nous décrirons seulement les cas où l'écoulement de sang sourd bien au-dessous de la ligature au point d'implantation du cordon. Il s'agit alors d'hémorragies intraparenchymateuses.

Parmi ses malades qui ont présenté une hémorragie ombilicale, Franconi cite un cas certain d'hémophilie familiale et un ictère grave familial. Tous les autres sujets présentent un caractère commun qui est une très forte carence en prothrombine, rapidement améliorée par l'administration de vitamine K.

Willi publie l'observation d'un malade qui avait un temps de prothrombine de 380 secondes et un temps de coagulation de 70 minutes.

Salomonsen signale que l'hémorragie ombilicale, à l'inverse du mélæna, est, exceptionnellement, la seule manifestation de la diathèse hémorragique. En effet, le plus souvent elle est accompagnée d'hémorragies cutanées.

LES HÉMORRAGIES CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES.

Elles accompagnent généralement les autres formes de la maladie hémorragique, sauf cependant le mélæna. Les hémorragies sous-cutanées sont plus ou moins importantes, infiltrées comme celles des hémophiles. Les hémorragies cutanées naissent à la faveur de la moindre érosion de la peau. Une blessure minime pouvant donner lieu à un hémorragie incoercible.

En présence de ces symptômes encore, un examen du sang montre un allongement du temps de la prothrombine et l'épreuve thérapeutique à la vitamine K se montre concluante.

LE CÉPHALHÉMATOME.

Il s'agit d'un épanchement sanguin sous le périoste crânien. On l'observe d'après les différentes statistiques chez 0,3 à 0,6 % des nouveau-nés.

Le céphalématome est le plus souvent unique ; il siège de préférence au niveau d'un pariétal, le droit peut-être plus habituellement ; s'il est de petite dimension, il occupe seulement l'angle postéro-supérieur. Il peut exister des céphalématomes doubles siégeant sur l'un et l'autre pariétal, voire même triples, la troisième tumeur occupant l'occipital. On connaît de rares observations de céphalématomes à siège temporal, frontal et même facial.

Les plans superficiels sont respectés : la lésion est essentiellement constituée par l'épanchement sanguin toujours situé entre l'os et son périoste décollé et ne dépassant jamais de ce fait les limites de cet os. Le volume du céphalématome varie avec la quantité de sang épanché : celle-ci ne dépasse guère en moyenne 40 grammes, mais des cas furent observés où elle atteignait 60, 100 et même 200 grammes.

Le céphalématome ne se produit pas immédiatement après la naissance, mais seulement le deuxième, le troisième ou même le cinquième jour. Laissé sans

traitement, le céphalhématome augmente généralement jusqu'au septième ou huitième jour et ne disparaît complètement qu'au bout de plusieurs semaines.

On ne trouve pas de relation évidente entre les difficultés de l'accouchement et l'apparition du céphalhématome. Cependant, sans aucun doute, le traumatisme obstétrical joue un rôle dans sa constitution et c'est le degré atteint par le trouble de la coagulation qui détermine son accroissement ultérieur. En effet le céphalhématome apparaît au moment où le taux de prothrombine est minimum et il régresse en même temps que ce taux redevient normal.

Koller et Fiechter constatent l'influence de l'administration de vitamine K sur les céphalhématomes. Expérimentant sur plusieurs sujets ils observent que, sans traitement, le céphalhématome augmente jusqu'au septième jour ; avec traitement il régresse à partir du quatrième jour.

LES HÉMORRAGIES RÉTINIENNES.

Elles ont été étudiées à Lyon par Péhu et Bonnamour. Cette observation faite sur 600 nouveau-nés a montré que 13,6 % d'entre eux présentaient des hémorragies de la rétine.

D'aspect très varié, elles revêtent surtout 4 types principaux :

- Hémorragies en flammèche ;
- Hémorragies spongieuses ;
- Hémorragies maculaires ;
- Hémorragies vitréennes.

Elles se produisent vraisemblablement au moment même de la naissance, elles disparaissent ensuite assez rapidement et ne semblent laisser aucune anomalie de la vision.

La proportion de ces hémorragies est la même dans les accouchements faciles, ou difficiles ; il en existe un cas chez un fœtus extrait par césarienne.

Ces hémorragies ne semblent pas dues à un trouble de la coagulation, aucun des nouveau-nés examinés par Péhu n'a présenté d'autres manifestations hémorragiques et ils ont toujours tous joui ultérieurement d'une santé parfaite. D'autre part on n'a pas relevé d'hémorragies rétiniennes chez des nouveau-nés atteints de diathèse hémorragique évidente.

Il semble qu'il faut donc simplement incriminer, dans la genèse de ces hémorragies, un facteur mécanique dû aux contractions utérines exercées sur le fœtus pendant le travail.

LES HÉMORRAGIES URINAIRES ET GÉNITALES.

En 1904, Halban émet l'hypothèse que les hémorragies génitales des fillettes sont dues à des réactions à des hormones maternelles transmises par le placenta. D'après Zaccharias on observe chez 2,5 % des fillettes des hémorragies vaginales ou mieux utérines généralement vers le sixième ou septième jour après la naissance, quelquefois dès le quatrième jour. Ce sont des sécrétions muco-hémorragiques sortant de la vulve. Ces hémorragies sont d'ailleurs absolument bénignes.

Certes, la pathogénie invoquée par Halban est à retenir dans certains cas. Mais une autre étiologie peut aussi être relevée.

Fanconi cite l'observation d'une hémorragie génitale qui a succédé à un mélæna hypoprothrombinémique, donc qui relevait aussi, très vraisemblablement, d'une hypoprothrombinémie.

Ce même auteur relate également un cas d'hématurie qui s'accompagnait d'une hypoprothrombinémie grave avec un temps de coagulation de 86 minutes. Cette hématurie relevait donc d'une avitaminose K.

Forme inapparente de la Maladie Hémorragique

Dans la forme inapparente de la maladie hémorragique nous décrirons seulement les hémorragies cérébro-méningées, le diagnostic des hémorragies hépatiques ou surrénales n'étant pratiquement jamais fait avant la mort.

LES HÉMORRAGIES INTRA-CRANIENNES.

Les symptômes de l'hémorragie intra-cranienne chez le nouveau-né sont très variables, parfois très nets, d'autres fois si discrets que la ponction lombaire seule permet de l'affirmer.

On peut observer soit une naissance en état de mort apparente avec asphyxie blanche, asphyxie bleue ou enfant simplement étonné, soit un état comateux apparaissant dans les premières heures, soit encore des accidents tardifs après un intervalle libre de deux à cinq jours et ces accidents sont alors caractérisés par des troubles moteurs, des troubles thermiques, des convulsions, des troubles du poids, des accès de cyanose, de l'ictère.

Les premières données sur les hémorragies intracraniennes ont été fournies par les cliniciens français de la fin du siècle dernier. Cruveilhier supposait même qu'un tiers de tous les nouveau-nés qui meurent après la naissance ou peu après la naissance sont atteints de lésions intra-craniennes. Les premiers auteurs qui s'intéressèrent à cette question admettent comme facteur étiologique prédominant le traumatisme. En 1940 Catel et Liebe écrivent au contraire : « Nos recherches complémentaires sur ce sujet nous permettent de conclure que le pronostic n'est pas plus mauvais pour des enfants ayant présenté des hémorragies intra-craniennes après un traumatisme que pour des enfants non traumatisés ». Ils excluent donc l'importance primordiale du traumatisme et pensent que ce dernier est seulement l'élément révélateur d'un état pathologique.

Il semble que la vérité soit située entre ces deux opinions. Le facteur traumatique est la cause initiale des hémorragies en déterminant la déchirure des veines cérébrales, mais le trouble de la coagulation, lui, est

responsable de l'extension et de l'intensification de l'hémorragie.

Des auteurs allemands, avec Rydberg, avaient été frappés depuis longtemps par la coexistence d'hémorragies dans d'autres organes lors d'hémorragies cérébrales. Ce qui leur fit attribuer ces hémorragies à une diathèse générale.

Le premier facteur étiologique invoqué pour cette diathèse a été la syphilis congénitale. Pigeaud écrit en effet qu'elle est prouvée dans 35 % des cas et vraisemblablement en cause dans plus de la moitié des observations.

Mais pour l'autre moitié des observations les découvertes récentes ont montré le rôle important joué par l'hypoprothrombinémie dans les hémorragies qui se produisent à partir du troisième ou quatrième jour. Salomonsen a montré que sur 84 enfants observés par lui, qui avaient présenté des hémorragies intra-craniennes, 16 avaient un temps de coagulation prolongé. L'hémorragie chez les 68 autres aurait donc pour cause le traumatisme ; en effet ceux-ci ont présenté des manifestations cérébrales immédiatement après la naissance. Au contraire sur les 16 un seul a eu des symptômes cérébraux le premier jour, les 15 autres n'ont eu des manifestations cérébrales que les troisième et quatrième jours, c'est-à-dire au moment où l'hypoprothrombinémie est maximum.

C'est ce qui explique l'intervalle libre entre le moment où s'est produit le traumatisme obstétrical et

l'apparition des premières manifestations hémorragiques. Naturellement si l'hypoprothrombinémie est très prononcée dès le premier jour, l'effet du traumatisme obstétrical peut devenir manifeste sans qu'il y ait d'intervalle libre.

Le plus souvent il y a ainsi association entre le traumatisme et l'hypoprothrombinémie pour la constitution de l'hémorragie, la part prépondérante étant due à l'une ou l'autre cause suivant les cas. Une observation de Fanconi illustre cette manière de voir : il s'agit d'un nouveau-né qui, après un accouchement difficile avec forceps, naît en état d'asphyxie du deuxième degré. On lui donne de la lobéline, de l'oxygène, on lui fait des massages. La respiration spontanée ne commence qu'une heure et demie après la naissance, l'enfant vomit deux fois un peu de sang. Il entre à la clinique à l'âge de 11 heures. Il crie assez violemment, présente une légère cyanose. Il tient sa tête un peu raide. Céphalhématome au-dessus du pariétal et de l'occipital gauche. Petites hémorragies sous-conjonctivales des deux yeux. Réflexes vifs.

Evolution : Il est maintenu continuellement sous la tente à oxygène. Le lendemain il boit bien. De temps en temps il présente quelques contractions cloniques brèves de la face et des mains, il n'a plus vomi de sang.

Le lendemain, petite épistaxis ; le soir, nouvelle hématomèse, au-dessus de l'oreille droite, enflure due à une hémorragie des parties molles. Le surlendemain, épistaxis et hématomèse s'intensifient, les fontanelles

sont très tendues, puis la respiration se ralentit et la mort se produit par paralysie respiratoire.

Autopsie : Gros céphalématome au-dessus du pariétal gauche. A la face interne de la dure-mère, au-dessus de l'hémisphère cérébral droit, une hémorragie étendue comprime le cerveau. Le cervelet est noyé dans des masses sanguines. Il y a une grande déchirure de la tente à droite jusqu'au sinus transverse.

Il s'agissait d'hémorragies intra-craniennes et externes après un traumatisme obstétrical grave avec hypoprothrombinémie.

Il semble que dans ce cas la part prépondérante soit due au traumatisme obstétrical, l'hypoprothrombinémie venant en aggraver le pronostic. Très vraisemblablement, les symptômes cérébraux apparus aussitôt après la naissance sont dus à une commotion cérébrale. Quant aux symptômes qui ont amené la mort au quatrième jour ils sont dus à une hémorragie intra-cranienne. Sans l'hypoprothrombinémie, l'enfant aurait peut-être survécu au grave traumatisme obstétrical.

Dans un autre cas cité par le même auteur, au contraire c'est l'hypoprothrombinémie qui joue le rôle prépondérant. En effet il s'agit d'un enfant qui, après un accouchement eutocique, se montre tout à fait normal pendant les 36 premières heures de sa vie. Brusquement, à la trente-sixième heure, il devient pâle, inerte, refuse de boire, présente une respiration

superficielle et meurt en deux heures. L'autopsie montre un volumineux épanchement sanguin entre les méninges.

Cette revue des différentes formes de la maladie hémorragique nous montre que l'hypoprothrombinémie par manque de vitamine K n'explique pas toutes les catastrophes hémorragiques qui se produisent chez le nouveau-né, comme l'avaient cru certains auteurs dans le premier enthousiasme de la découverte de la vitamine K. Cependant cette hypoprothrombinémie paraît, néanmoins, jouer un rôle de premier plan dans une proportion importante des hémorragies.

Applications pratiques

Les auteurs ont puisé dans ces données, sur l'étiologie de certaines hémorragies de nouveau-né, des idées thérapeutiques nouvelles à la fois au point de vue préventif et au point de vue curatif.

PRÉVENTION DES HÉMORRAGIES.

La gravité du pronostic vital et surtout fonctionnel des hémorragies intra-craniennes, leur fréquence (1 % des nouveau-nés d'après les statistiques de Jahier), devaient tout naturellement incliner les chercheurs à tenter une prévention de ces hémorragies.

On a vu que la vitamine K donnée dans l'alimentation (c'est-à-dire sous sa forme naturelle) à la mère, ne franchit probablement pas la barrière placentaire puisque des nouveau-nés, issus de mères riches en vitamine K, étaient, eux, fortement carencés.

Plusieurs auteurs ont alors essayé d'administrer à la mère, pendant les derniers jours de sa grossesse, de la vitamine K synthétique.

Nous citerons les résultats obtenus par l'auteur américain Snelling. Sa statistique porte sur 60 mères et leurs 60 bébés avec tests similaires sur 100 cas de contrôle.

Il fait donner à la femme enceinte des capsules contenant 1 mgr. de vitamine K synthétique hydro-soluble. Il lui demande d'en prendre une par jour à partir du moment où le médecin pense que la grossesse est à environ une semaine du terme. Puis il recherche le temps de la prothrombine tout de suite après l'accouchement, à la fois dans le sang de la mère et dans celui du cordon.

Des tests similaires sont effectués en même temps sur 100 cas de contrôle.

(Avec la méthode employée par cet auteur, le temps moyen de prothrombine chez l'individu normal est de 35 secondes.)

Les résultats furent les suivants :

1° Pour les mères, la comparaison des temps de prothrombine chez les accouchées témoins et chez les sujets en expérience montra qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les deux groupes.

Ceci concorde avec les résultats de l'auteur suisse Fiechter qui écrit :

« L'administration de vitamine K n'influe pas notablement sur le temps de coagulation de l'accouchée. Des temps un peu prolongés redeviennent normaux, mais un temps de coagulation normal ou même légèrement inférieur à la normale, comme cela est fréquent dans la grossesse, n'est pas abaissé. La vitamine ne provoque pas de thrombose. Les accouchements se déroulent normalement sans hémorragies abondantes.

2° Pour les nouveau-nés, les temps de prothrombine ne semblent pas avoir de rapport direct avec le nombre de jours pendant lesquels la mère a reçu de la vitamine.

Le sang du cordon montre un temps de prothrombine prolongé sur un large pourcentage dans le groupe témoin. Il y a un cas entre 0 et 30 secondes, 31 cas entre 30 et 60, 39 entre 60 et 90, 16 entre 90 et 120 et 13 cas au-dessus de 120 secondes.

Chez les sujets dont les mères ont reçu de la vitamine on trouve : 64 entre 30 et 60 secondes, 34 entre 60 et 90, 2 entre 90 et 120 et aucun au-dessus de 120 secondes.

Il semble donc bien que l'administration de vitamine K synthétique hydrosoluble à la mère pendant les derniers jours de sa grossesse, diminue le temps de prothrombine chez l'enfant et partant, la tendance qu'il pourrait présenter aux hémorragies.

Mais ceci ne semble pas être un procédé qui puisse entrer dans la pratique, le risque de maladie hémorragique n'est pas suffisamment grand pour que l'on doive s'astreindre à donner de la vitamine K à toutes les femmes enceintes.

Il existe un autre moyen préventif, il a été expérimenté par Fanconi et divers autres auteurs ; il consiste à administrer la vitamnne K synthétique au bébé lui-même. Le premier jour le nouveau-né n'absorbe généralement rien par la bouche ; on lui fait donc une injection intra-musculaire de 10 mgr. de vitamine K et le deuxième jour on lui donne encore

10 mgr. de vitamine, mais cette fois par la bouche, en gouttes, dans son premier biberon. On peut ainsi le faire chez les sujets qui courent un risque maximum d'hémorragie intracrânienne, à savoir ceux qui sont nés après un accouchement difficile, et les prématurés. Fanconi pense arrêter ainsi les hémorragies cérébro-méningées, surtout celles qui sont tardives et surviennent après un intervalle libre de deux jours.

TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES DÉCLARÉES.

Les succès rencontrés dans le traitement par la transfusion sanguine s'expliquent par le trouble de la coagulation qui est à la base du phénomène hémorragique. La transfusion fournit directement la prothrombine manquante, elle la fournit même en grande quantité. Le sang d'adulte contient en effet un multiple du minimum de prothrombine qui est nécessaire pour déclencher la coagulation. Si l'on admet que la quantité du sang d'un nouveau-né de 3 à 4 jours est la treizième partie du poids du corps, c'est-à-dire 270 gr., une transfusion de 90 cc. de sang d'adulte est un apport représentant le $\frac{1}{3}$ de la masse du sang circulant. Le taux de la prothrombine devient ainsi le $\frac{1}{4}$ du taux du donneur. Or ce taux chez l'adulte normal est de 100 % ; il passe donc chez le nouveau-né hémorragique à 25 %, taux supérieur à celui du nouveau-né normal âgé de 4 jours.

Malheureusement les effets de la transfusion sont fugaces. Salomonsen a observé que le lendemain ou le surlendemain le temps de coagulation revient à un taux pathologique.

Sans abandonner la transfusion qui reste précieuse comme méthode d'urgence, on a donc cherché à donner de la vitamine K.

Nous emprunterons au livre de Fanconi sur la coagulation du sang les résultats de l'administration de vitamnne K dans les hémorragies cérébrales.

Dans ces dernières, la transfusion qui, augmentant la masse sanguine, risquait de faire monter la pression, était considérée par certains auteurs comme dangereuse. On emploie maintenant la vitamine K synthétique.

Fanconi cite le cas d'un enfant qui a présenté au septième jour une perte de connaissance avec paralysie du moteur oculaire interne droit et du moteur oculaire externe gauche, avec atonie musculaire complète et aréflexie. La ponction lombaire a montré un liquide hypertendu et xanthochromique ; le temps de prothrombine était considérablement allongé. Fanconi a vu, chez ce nouveau-né, une amélioration rapide du trouble de la coagulation par un traitement énergique à la vitamine K synthétique.

D'autre part, 18 ponctions lombaires, les premières hémorragiques, les suivantes xanthochromiques et finalement claires ont amené une amélioration de l'état. Sans aucune doute il avait eu une hémorragie étendue des leptoméninges, au moment où une hypoprothrombinémie grave atteignait son point culminant. La vitamine K a fait rapidement disparaître l'hypoprothrombinémie et arrêté l'hémorragie.

Snelling fait une étude comparée des résultats obtenus par la transfusion seule et par la transfusion accompagnée d'injection de vitamine K dans la maladie hémorragique du nouveau-né.

Sa statistique porte sur 64 cas. Chez tous les sujets à qui il a fait une transfusion seule, une deuxième transfusion, faite quelques heures après, a été nécessaire pour arrêter complètement l'hémorragie.

Au contraire dans 4 cas où à la première transfusion on avait adjoint l'ingestion de vitamine K, l'hémorragie s'est arrêtée sans qu'il soit nécessaire de procéder à une seconde transfusion.

6 cas ont été traités par une seule injection intraveineuse de 10 mgr. de vitamine K ; rapidement l'hémorragie s'est arrêtée et il y a eu abaissement notable du temps de prothrombine.

D'où, une injection intraveineuse de vitamine K s'est montrée une arme plus rapidement efficace que la transfusion simple dans les hémorragies du nouveau-né.

CONCLUSIONS

I. — Dans le vaste groupe des hémorragies constatées chez l'enfant peu après la naissance — particulièrement vers les troisième, quatrième et cinquième jours — il est actuellement admis que certaines d'entre elles sont causées par une carence en vitamine K. Elles constituent un département de « la maladie hémorragique du nouveau-né ».

II. — Les recherches de Dam et de ses collaborateurs ont montré que la vitamine K, normalement, favorise la coagulation sanguine. Cette vitamine active la formation de la prothrombine dans le foie et, ainsi, permet la coagulation sanguine.

III. — Souvent le nouveau-né ne possède qu'une quantité minime de vitamine K. Sa mère ne la lui transmet pas, c'est seulement au bout de quelques jours que l'enfant en est pourvu.

IV. — L'administration de la vitamine K permet d'obtenir, dans les manifestations hémorragiques de la période néo-natale, des résultats favorables. Cette thérapeutique mérite de prendre, en obstétrique, une place importante.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
RHIENTER.

Vu :
LE DOYEN :
Jean LÉPINE

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 19 Juin 1942

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMQUIST H.-J. — Purification of the antihemorrhagic vitamin. *Journ. Biol. Chem. (Am.)*, 114 : 241 (1936).
- ALMQUIST H. J. et KLOSE A. A. — The anti-hemorrhagic activity of certain Naphtoquinones. *Journ. Am. Chem. Soc.* 61 : 1923, 1939.
- ALMQUIST H. J. et STOKSTADT. — Dietary Hemorrhagic Disease in Chicks. *Nature*, 136 : 31, 1935.
- Hemorrhagic Chick Disease of Dietary Origin. *Journ. Biol. Chem.*, 114 : 105, 1935.
- BRINKHOUS K.-M., SMITH H.-P. et WARNER E.-D. — Plasma Prothrombin level in normal infancy and in Hemorrhagic Disease of the newborn. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 193, 475 (1937).
- BRUCHSALER Fred.-S. — Vit. K. and pre and post natal prevention of the Hemorrhagic Disease of the new-born. *The Journ. of Pediatrics*, March 1941, n° 3, p. 316.
- BUTT, SNELL et OSTERBERG. — The Preoperative and postoperative administration of vit. K. to patients having Jaundice. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 29 of July, 1939, 113, n° 5, 383-389.
- DAM H. — Vitamin K., das fettlösliche antihämorrhagische Vitamin. *Angewandte Chemie*, 50 (1937).
- DAM et GLAVIND. — Die Wirkung von Vitamin K bei alimentärer und experimentell-Okklusionskretischer K. Avitaminose bei Hühnern. *Z. Vitaminforsch. (Schwz.)*, 1940, H. 1/2.

- DAM H. — Vitamin K. und seine Anwendung in der Therapie. *Klin. Wschr.*, 1940, 729.
- DAM, TAGE-HANSEN et PLUM. — Vitamin K. lack in normal and sick infants. *Lancet*, 1939, S. 1157.
- CAPON N.-B. — Hemorrhagic Disease of the Newborn. A study of 61 cases. *Lancet*, 1 : 431, 1937.
- DOISY ALLEN. — Abstract Discussion. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 113 : 389, 1939.
- DRESSLER. — De l'influence de la vit. K. sur le temps de saignement, lors de thrombocytopénies. *Journ. Suisse de Médecine*, 1941, n° 14, p. 483-486.
- FANCONI. — Die Störungen der Blutgerinnung beim Kinde. *Georg Thieme (Verlag)*, Leipzig, 1941.
- FIECHTER N. — Hypoprothrombinämie und hämorrhagische Diathese des Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Vitamin K. *Mschr. Geburtsh.*, III, I (1940).
- Eine Mikromethode zur Bestimmung der Prothrombinzeit. *Schweiz. Med. Wschr.*, 259 (1940).
- FRANKE H. — Die Wirkung des Vitamin K. auf die Kapillarrestistenz beim Okklusionsikterus. *Klin. Woch.*, 1941, n° 10, 212.
- GREAVES et SCHMIDT. — Nature of the Factor concerned in the loss of blood coagulability of bile fistula rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 37 : 43, 1937.
- HAWKINS W.-B. et BRINKHOUS K.-M. — Prothrombin deficiency, the cause of bleeding in Bile Fistula Dogs. *Journ. Exper. Med.*, 63 : 795, 1936.
- HORWATH A.-A. — Changes in Hen's Blood produced by a diet of sprouted soy beans. *Am. Journ. Physiol.*, 94 : 65, 1938.
- JAHIER H. — Le syndrome « Hémorragie du nouveau-né ». *Masson et Cie*, Paris, 1939.

- JAVERT C.-T. — Hemorrhagic disease of the Newborn. *Am. Journ. Obst. and Gyn.*, 35, 200 (1938).
- KARRER P. — Das antihämorrhagische Vitamin K. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1940, S. 537.
- KATO K. et PONCHER H.-G. — The prothrombin in the blood of new-born mature and immature infants. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 114, 749 (1940).
- Treatment of hypoprothrombinemia haemorrhagica neonatorum. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 115, 14 (1940). -
- KEPILA A. et LEPPÖ E. — Über das Vorkommen von Melaena neonatorum in Finland. *Acta Paediatr. (Schwd.)*, 21, 208 (1937).
- KOLLER et FIECHTER N. — Die hämorrhagische Diathese des Neugeborenen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1940, 70, n° 7, 136.
- LEQUEUX. — Etiologie et pathogénie des hémorr. graves du nouveau-né. *Thèse de Paris*, 1906.
- LEREBOULLET J. — La Vitamine K. *Paris Médical*, 18-25 mai 1940, n°s 20-21, p. 241-247.
- MAC CORQUODALE. — Vitamine K. *Journ. of Biol.*, 1939, 131-357.
- MAC CORQUODALE D.-W., BINKLEY, THAYER et DOISY. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 61, 1928, 1939.
- MORHARDT P.-E. — La Vitamine K. et ses applications thérapeutiques. *Presse Médicale*, 23-26 juillet 1941, p. 816.
- NYGAARD K. — Prophylactic and curative effect of Vitamin K. in hemorrhagic disease of the new-born. *Acta obstetr. Scand. (Schwd.)*, 19, 361 (1939).
- PÉHU, BONNET et BONNAMOUR. — Sur les hémorragies rétinienne observées chez le nouveau-né. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mars 1939, p. 181-187.

PORTES Louis et VARANGOT Jacques. — Contributions à l'étude des carences en Vitamine K. dans leurs rapports avec la puerpéralité. *Presse Médicale*, 23-26 juillet 1941, n° 64-65, p. 812.

QUICK J.-A. et GROSSMAN A.-M. — Nature of hemorrhagic disease of the new-born; delayed restoration of prothrombin level. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 199, 1940, S. 1.

— Concentration of Prothrombin in babies' blood (3-7 days old). *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 40 : 647, 1939.

QUICK J.-A. et STANLEY BROWN M. and BANCROFT F.-W. — A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 190, 501 (1935).

The Prothrombin in preserved blood. *Amer. Journ. Med. Assoc.*, 114, 1342 (1940).

The nature of the bleeding in jaundice. *Amer. Journ. Med. Assoc.*, 110, 1658 (1938).

RHENTER J. — Le céphalhématome. La maladie hémorragique du nouveau-né. *La pratique de l'art des accouchements* (A. Brindeau), tome V. *Le nouveau-né normal et pathologique*, p. 349 et 393.

RIBADEAU-DUMAS L., CHABRUN, TARDIEU Guy et Mlle S. MIGNOD. — Observations d'Avitaminose K. chez le nourrisson. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 13 mars 1942, p. 128-129.

RODDA. — Le temps de coagulation du sang chez le nouveau-né. Rapports avec l'hémorragie cérébrale. *Gyn. et Obst.*, 1930, t. II, p. 286.

RODERICK L.-M. — The pathology of sweet clover disease in cattle. *Journ. Am. Vet. M. A.*, 74 : 314, 1939.

SALOMONSEN L. — Morbus hemorrhagicus neonatorum. *Acta paediatr. (Schwd)*, 22 suppl. I (1939).

- NYGAARD K.-K. — The prothrombin content in relation to early and late feedings of the newborn. *Acta paediatr. (Schwd)*, 27, 209 (1939).
- SNELLING C.-E. Vitamin K. in the hemorrhagic disease of the new-born infant. *The Journ. of Pediatrics* (nov. 1940, n° 5, p. 615).
- VORON, BANSSILLON et PIGEAUD. — Enfants extraits par césarienne et ayant succombé à une hémorragie méningée. *Bull. Soc. d'Obst. et Gyn.*, février 1932, tome XXI, p. 139-140.
- VORON et PIGEAUD. — A propos de l'étiologie des hém. intracraniennes mortelles chez les nouveau-nés. *Gyn. et Obst.*, nov. 1929, p. 652.
- VORON et BROCHIER. — Hémorragie méningée mortelle chez un prématuré de 7 mois. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, Lyon, 1931, p. 51.
- WADDELL W.-W. and DUPONT GUERRY. — Effect of Vitamin K. on the clotting time of the Prothrombin of the blood. *Journ. Amer. Assoc.*, 112, 2259 (1939).
- Role of Vitamin K. in etiology, prevention and treatment of hemorrhage in new-born infant. *Journ. Pediatr. (Am.)*, 15, 745 (1939).
- WARNER E.-D., BRINKHOUS K.-M. et SMITH H.-P. — Bleeding tendency of obstructive jaundice. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. (Am.)*, 37, 628 (1938).
- WHIPPLE. — *Arch. int. Med. (Am.)*, 9, 365 (1912); 12, 637 (1913).
- WILLI H. — Die Behandlung der Melaena vera und der Nabelblutungen des Neugeborenen mit Vitamin K. *M Schr. Kinderheilk.*, 68, 228 (1937).
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	I
Historique des hémorragies du nouveau-né	1
Vitamine K et hémorragies du nouveau-né	15
La maladie hémorragique en elle-même	27
Applications pratiques	43
Conclusions	49
Bibliographie	50

